

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA

UNIDAD DE POSGRADO

Respuesta hipofisiaria de STH a ejercicio en altura

TESIS

Para optar el Título de Especialista en Endocrinología

AUTOR

Walter Oscar PONCIANO RIVERA

Lima - Perú

1999

RESUMEN

Se estudiaron 29 niños, naturales y residentes de San Mateo de Huanchor (3,200 m.s.n.m), sus edades fluctuaron entre 8 a 10 años, prepúberes, 15 fueron de sexo femenino y 14 masculino, sus pesos fluctuaron entre 20 y 31 kilos para las niñas y 22 a 35 para los niños, a todos se les confeccionó una Historia Clínica, descartándoseles en forma clínica; enfermedades endocrinas ó metabólicas u otras condiciones comórbidas.

En estado de ayuno se les tomo una muestra de sangre periférica denominada Basal, luego se procedió a aplicar el Test dinámico para hormona de crecimiento (STH) denominado de ejercicio o Test de Harvard, posteriormente se tomo la segunda muestra de sangre denominada Estimulada, la determinación de la STH en las muestras se realizó por RIA.

Los resultados muestran una secreción basal en promedio de STH de 3.797 ± 1.962 y estimulada de 10.531 ± 3.124 , para un $p < 0.000$, sin embargo existe un 65.5% que tiene una respuesta pobre ó inequívoca y un 34.5% que tiene buena respuesta.

Los resultados muestran una variación de la secreción de STH por el estímulo del ejercicio que es significativa al comparar el nivel basal con el nivel alcanzado por el estímulo con una $P < 0.000$, el 65.5% tiene una respuesta pobre y el 34.5% una buena respuesta. Estos resultados nos

5 permiten afirmar que la secreción basal de STH en altura se encuentra dentro de los valores señalados como normales para niños que habitan a nivel del mar, pero la respuesta dinámica del somatotropo sometido a ejercicio, no llega a valores óptimos.

No existen en nuestro medio trabajos que utilicen el test de Harvard como prueba dinámica para estimulación de STH en altura en la población estudiada, por lo cual solo podemos describir, que a 3,200 m.s.n.m la respuesta secretoria dinámica en niños prepúberes tienen los valores señalados.

PALABRAS CLAVE: HORMONA DE CRECIMIENTO (STH), TEST DE HARVARD, ALTURA.

INTRODUCCION

La altura esta caracterizada no solamente por una menor presión barométrica y menor presión parcial de oxígeno inspirado, sino también temperaturas más bajas, mayor sequedad del aire, mayores radiaciones solares, ultravioleta y cósmica ionizante, también por mayores precipitaciones fluviales y a esto se agrega precipitaciones menor contenido de yodo ambiental(1), es así que el estudio del habitante de altura constituye un modelo interesante de la capacidad humana de soportar y adaptarse a la menor presión parcial de oxígeno en el aire inspirado, todos los procesos adaptativos operan en forma armoniosa, y esto a logrado alcanzar un estado fisiológico estable (2).

En 1928, Monge Medrano y luego numerosos grupos de investigadores peruanos iniciaron observaciones sistemáticas en los habitantes de los Andes Centrales del Perú, demostrando que los nativos que viven por centurias en los Andes, toleran satisfactoriamente la menor presión ambiental y pueden incluso desarrollar una actividad física intensa y similar a lo observado en los residentes de nivel del mar(3).

El estudio del hombre en las alturas en condiciones basales, no revela satisfactoriamente el grado de tolerancia que él tiene a la menor presión ambiental, es bajo estrés adicional de la actividad física que el organismo desarrolla todos los mecanismo adaptativos que satisfacen las demandas metabólicas incrementadas(4).

El estudio de las características endocrinológicas del nativo de la altura, lo inicia el Hurtado; en 1928, con la demostración que el metabolismo basal es similar al sujeto del nivel del mar(5), posteriormente han continuado investigando esta área, profesores de la Universidad Nacional de San Marcos, en el Instituto de Biología Andina, en Morococha (4,540 m.s.n.m.), habiendo participado numerosos investigadores, (6, 7, 8, 9).

En los trabajos que se estudia función hipofisiaria están los trabajos de Llerena y col (10) en lo respectivo a Gonadotropinas y el trabajo de Sutton (11), Australiano, que estudió en 1969, algunos aspectos endocrinos del nativo de Morococha y con el cual colaboró el equipo de Biología Andina, estudió y encontró elevadas concentraciones que tiene la hormona de crecimiento en un grupo de nativos de Morococha, como grupo control aparecen los miembros de la expedición, cuya concentración de hormona de crecimiento fue significativamente menor(11,12).

Otro trabajo realizado por Llerena en Cerro de Pasco (4,200 m.s.n.m.), verificó iguales resultados.

Llerena estudia y presenta las curvas normales de crecimiento de niños en Lima y Cerro de Pasco, divididos por sexo, como resultados encuentra que en el grupo de altura no tiene el característico "pico de crecimiento", que ocurre alrededor de los 14 años, observa en cambio, un

crecimiento continuo y de menor grado que determina al final una talla menor para ambos sexos(13).

González y Franco reportaron que los Niveles Basales de STH en altura y a nivel del mar son similares(14, 15).

Se sabe que el ejercicio interviene e influye sobre la secreción pulsátil de la hormona de crecimiento (STH) (16), en el humano no se conoce con precisión la duración o intensidad del ejercicio que produciría un pulso de STH sustancial y reproducible, aunque la magnitud de la respuesta de la STH esta relacionada con la intensidad del ejercicio, en humanos, hay gran variabilidad en la amplitud y duración de la respuesta, el tiempo requerido para lograr una respuesta de la secreción de STH, en un estudio estuvo entre 5 y 10 minutos(17), sin embargo 10 minutos de un ejercicio submáximo a una tasa o ritmo de trabajo constante es un estímulo mínimo para una liberación consistente de STH en hombres adultos.

Para esto se ha standarizado la prueba ó Test de Harvard, en el cual se realiza 20 minutos de ejercicio intenso y continuo, este Test lo aplicamos en el presente estudio(18).

Existen numerosos Test y pruebas para diagnostico de niños con deficiencia de hormona de crecimiento, y muchos de ellos están asociados a falsos positivos, se puede estudiar en estos niños la IGF-1, IGFBP-3, Test de GH (Clonidina, Hipoglicemia, L-Dopa, ejercicio, Arginina)

(16, 18, 19, 21, 26), en lo que respecta a los Test de estimulación la respuesta esperada según los autores y el NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH HUMAN GH STANDARDS, refiere o considera buena respuesta si el valor absoluto post la estimulación es mayor de 7ng/ml, menores de 5ng/ml, se considera anormal y entre 5 y 7 ng/ml pobre, en una última publicación llegan a la conclusión que solamente con un Test de estimulación con un pico mayor de 10 ng/ml fue la prueba más acertada para excluir el Diagnóstico de Deficiencia de Hormona de Crecimiento.(19).

La secreción de hormona de crecimiento típicamente incrementa durante la pubertad, estudios en niños sugieren que el aumento de la secreción de STH durante la pubertad esta ligada y mediada por esteroides sexuales (16, 18, 20), que actúan directamente sobre el hipotálamo y posiblemente la pituitaria, el tamaño de los pulsos retorna a niveles bajos prepuberales durante la adultez temprana, así también se ha demostrado que los niveles de STH aumentan durante el ejercicio probablemente mediado por vías colinérgicas, también la caída de niveles de glicemia en sangre normalmente causa aumento de la secreción de STH, la desnutrición lleva a elevación de STH y paradójicamente a caída de IGF-1 (16, 18, 22, 23). En la etapa prepuberal, no tiene mucha claridad la interacción de STH y hormonas esteroides, especialmente los valores generalmente indetectables de testosterona y estradiol durante este período, algunos investigadores han encontrado mayores valores de STH y IGF-1 en niños y niñas prepuberes (23, 24, 25). También se reporta que el stress también afecta la secreción pulsátil de la STH (26, 27).

En resumen los trabajos hasta ahora realizados en altura sobre la hormona de crecimientos refieren que los nativos de grandes alturas tienen mayores concentraciones de STH que los de nivel del Mar, sin embargo otros investigadores reportan que son similares, nosotros queremos demostrar si existe variación de la respuesta frente al ejercicio (Test de Harvard) en niños prepuberes nativos de altura y como es por lo tanto la respuesta dinámica del Somatotopo en esta población, ya que no existe en nuestro medio estudios publicados que utilicen el ejercicio como prueba dinámica para estimular la STH en niños prepuberes nativos de altura.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 29 niños, naturales de San Mateo de Huanchor (3,200 m.s.n.m.), mestizos, entre 8 y 10 años, 15 fueron de sexo femenino y 14 de sexo masculino, sus pesos fluctuaron entre 20-31 Kg para las niñas y 22-35 Kg para los niños, todos eran nativos de la zona y no habían viajado a alturas menores por lo menos en los últimos 12 meses, a todos se les confeccionó una Historia Clínica, ningún de ellos tenían antecedentes perinatales ni patológicos de interés, el examen físico no reveló enfermedad endocrina u otra enfermedad comórbida alguna. Su estadio prepuberal se evaluó clínicamente aplicando la clasificación de TANNER. Todos los niños estuvieron en ayunas de por lo menos 10 horas, el estudio se realizó por la mañana. Se les tomó una primera muestra de sangre periférica a la cual se le denominó BASAL donde se dosaría STH y el Hematocrito, posteriormente se les aplicó el Test de ejercicio o Harvard que se refiere a ejercicio intenso (carreras) durante 20 minutos, luego de 30 minutos de reposo se les tomo la segunda muestra denominada ESTIMULADA, las muestras fueron centrifugadas y guardadas a -20°C hasta que se hicieran los dosajes de STH. Se considera buena respuesta si el valor de STH estimulado difiere del BASAL en más de 7 ng/ml, menor de 7 ng/ml es considerada pobre y menor de 5ng/ml anormal. (Fuente: NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH HUMAN GH STANDARDS)

Las concentraciones de STH se determinó en cada muestra basal y estimulada mediante Radioinmunoanálisis utilizando KITS Comerciales de DIAGNOSTIC PRODUCTS.

Los datos estadísticos han sido analizados por la prueba de la comparación de las medias de muestras pareadas t de Student, a un grado de confianza de 95%, grado de libertad 28 y el nivel de significancia de 5%.

Las variables cualitativas (Sexo, IMC) por porcentajes, las variables cuantitativas (Edad, Talla, Basal STH, Estimulada STH) han sido valorados por promedios y desviación Standard.

El estudio fue financiado por la Fundación Alexander Von Humboldt.

RESULTADOS:

Los valores mínimos y máximos de las características somáticas así como del valor Basal y Estimulado después del Test de Harvard para la TSH se encuentran descritos en las Tablas 1 y 2 respectivamente, donde también se aprecia la desviación standard y los promedios de estos valores de los 29 niños (15 mujeres y 14 varones), donde se observa que para sus edades los valores de la talla y peso están dentro de lo adecuado.

En relación a la edad en la Tabla 3 se puede apreciar que el mayor porcentaje eran niños de 10 años (65.5%), seguidos de los de 9 años (27.6%) y en menor proporción 8 años (6.9%), según sexo no había mayor diferencia como se puede apreciar en la Tabla 4, en la tabla 5 se puede apreciar el número así como el porcentaje (65.5%) de niños que presentaron una pobre respuesta (< 7 ng/ml) frente al estímulo del test de Harvard así como los que presentaron una buena respuesta (>7 ng/ml) (34.5%).

La variación de la secreción basal de STH por el estímulo del ejercicio determina que exista una diferencia significativa al aplicarse la prueba de muestras pareadas del t de Student con un $p < 0.000$, como se aprecia en la tabla 6.

IMPRESA DE LA INSTITUCIÓN DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

La secreción basal de STH en altura (3,200 m.s.n.+m) se encuentra dentro de los valores señalados como normales para niños del nivel del mar, la respuesta del somatotropro estimulado no llega a valores óptimos para dicho nivel

**TABLA 1: CARACTERISTICAS SOMATICAS DE NIÑOS PREPUBERES
(29) DE SAN MATEO (3,200m.s.n.m.)**

	Valor mínimo	Valor máximo	Promedio	Desviación Estándar
Edad	8	10	9.59	0.63
Peso (Kg)	20	35.5	26.89	3.10
Talla (cm)	110	140	127	6.80
IMC	20	35.50	26.89	3.10

**TABLA 2: NIVELES BASALES Y ESTIMULADOS POR RESPUESTA
HIPOFISIARIA DE STH A EJERCICIO EN ALTURA.**

	Valor mínimo	Valor máximo	Promedio	Desviación Standard	Error Standard
Basal	1.1	9.0	3.79	1.96	0.36
Estimulado	6.1	19.4	10.53	3.12	0.58

TABLA 3: DISTRIBUCION POR EDADES

Años	Frecuencia	Porcentaje	% Acumulativo
8	2	6.9	6.9
9	8	27.6	34.5
10	19	65.5	100

TABLA 4: DISTRIBUCIÓN POR SEXO

	Frecuencia	Porcentaje	% Acumulado
Masculino	14	48.3	48.3
Femenino	15	51.7	100

**TABLA 5: DISTRIBUCION POR NIVEL DE RESPUESTA FRENTE AL
EJERCICIO EN LOS NIÑOS (29) PREPUBERES EN ALTURA
(3,200 m.s.n.m).**

	Frecuencia	Porcentaje	% Acumulado
<7 ng/ml	19	65.5	65.5
> 7ng/ml	10	34.5	100

**TABLA 6: NIVEL DE DIFERENCIA ENTRE LOS VALORES BASALES Y
ESTIMULADOS.**

	Media	Desviación Standard	Error Standard	T	Diferencia	GC. 95%	
Basal Estimulado	-6.73	2.94	0.547	-12.32	28	Menor -7.85	Mayor -5.61

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Uno de los hallazgos más importantes del estudio son los valores basales de hormona de crecimiento (STH), en los niños prepúberes nativos de la altura que son muy similares a los descritos en los niños que habitan en el nivel del mar, los valores descritos como normales son de 3.3 ± 2.8 ng/ml, nosotros encontramos 3.797 ± 1.962 ng/ml, no existen en nuestro medio trabajos anteriores en esta población con los que se puedan comparar datos, si tomamos los valores encontrados en trabajos en adultos como el de González, el describe un promedio de 1.35 ng/ml a nivel del mar, Franco y Col refiere 1.19 ng/ml en Lima y Garmendia reporta 0.59 ng/ml también en Lima, pero se puede extrapolar a otros trabajos y valores establecidos a nivel mundial en que no existe mayor diferencia significativa.

No se podría comparar con el trabajo de SUTTON debido que utilizó para su trabajo adultos extranjeros y nosotros niños mestizos y descendientes de nativos de altura.

Respecto a otro valor encontrado es el denominado Estimulado, si se toma el límite inferior y mayor encontrado tendría significancia estadística; pero en porcentaje la respuesta fue pobre, se describe que cuando uno aplica el Test de Harvard solamente un 70% de niños normales responden a este estímulo nosotros encontramos solamente una buena respuesta en un 34.5%.

Se sabe que el crecimiento post natal tiene tres fases, infantil, prepuber y puer y cada uno tiene diferentes características, nosotros trabajamos sobre niños prepúberes en que se descarto clínicamente enfermedades endocrinas que puedan alterar la respuesta de la STH, como disfunción tiroidea o suprarrenal, de la misma forma se les clasificó según TANNER para descartar la acción de esteroides sexuales sobre la respuesta, sabemos que no existe un método confiable para definir secreción normal de STH, tanto así que algunos investigadores estudian la secreción pulsátil de esta, nosotros utilizamos el Test de ejercicio o de Harvard y como ya describimos la respuesta fue menor en casi un 50% que lo reportado a nivel mundial, ya que el ejercicio produce una respuesta mediante vías colinérgicas para liberar STH, se podría pensar en alteración en esta vía o que necesita mayor estímulo para obtener una buena respuesta, en este tipo de población, si se considera al ejercicio intenso como una prueba de Stress, intervendrán las vías adrenérgicas, las cuales ejercen una acción estimulante sobre la liberación de STH, mediante el agonismo ALFA-2 adrenérgico, esto no ocurre directamente a nivel hipofisiario sino tiene lugar en el hipotálamo a expensas de modular la liberación de somatostatina y GHRH.

Ultimos estudios han determinado que la regulación de la STH dependiente del sistema ALFA-2-Adrenérgico esta mediado por la liberación de somatostatina, por lo tanto se puede deducir que la regulación de STH envuelve muchos sistemas finamente balanceados, así

el conocimiento de la Regulación Fisiológica de la STH en altura no esta bien estudiada y menos los mecanismos moleculares de esta, en próximos estudios sería conveniente aplicar otras pruebas de estimulación ya mencionadas y dosajes de IGF-1, IGFBP3, así como estudiar en esta población la respuesta adrenérgica y colinérgica, otro estudio sería la secreción pulsátil de STH y el ritmo circadiano en diversos grupos etareos diferenciados por sexo..

Como conclusión podemos decir que los valores basales de STH en niños prepúberes nativos de altura (3,200 m.s.n.s.m.) son muy similares a los reportados a nivel del mar, pero la respuesta a ejercicio intenso no llega a valores óptimos, faltando otros estudios para explicar y complementar estos datos obtenidos.

BIBLIOGRAFIA

1. GONZALES F, VILLENA A. *Aclimatación y Adaptación a las Grandes Alturas. Acta Andina (1998) 7:17-23*
2. GONZALES F. VILLENA A. *Cambios Fisiológicos durante la Exposición Aguda a la Altura. Acta Andina (1998) 7:25-33.*
3. MONGE C. *Obras de Carlos Monge : Fondo Editorial UPCH. Lima - Perú, 1988*
4. PETTENER D. FRECHINI F. LUISELLI D. *PHYSIOLOGICAL ADAPTABILITY THYROID IN CENTRAL ASIA HIGH ALTITUD POPULATIONS. Acta Andina (1997) 6:217-225*
5. HURTADO, A. *Observaciones sobre el Metabolismo Básico en la Altura An. Fac. Med. (1928) : 15:289.*
6. GARMENDIA, F. TORRES Y TAMAYO R. *Jornadas Peruanas de Endocrinología. V. Cuzco : 1973. Abst. N°17.*
7. MENDOZA A. *Secreción Gástrica en la Altura. Tesis (UNMSM). Lima, 1959.*

8. GUERRA GARCIA, R. *Contribución Peruana al Estudio de la Biología de las Grandes Alturas. Rev. Viernes Médico Vol. XXV - N°1 (1974) : 71-78*
9. PADILLA R, SIFUENTES W. GARMENDIA F, et. al. *La Vida Reproductiva de la Mujer Residente y Migrante de Altura. Rev. Med. Per: 1996 : 4-6.*
10. LLERENA, L. *Determinación de Hormona Luteinizante por Radioinmunoensayo, Variaciones Fisiológicas y por Efecto de la Altura. Ts. Dr. (UPCH). Lima, 1973.*
11. SUTTON, J, YOUNG J, GARMENDIA F., *Variaciones Hormonales durante el Esfuerzo Físico en la Altura Arch. Biol. Andina (1977) 7 (2): 83-92.*
12. GARMENDIA F., AREVALO C. *Concentración Normal y Patológica de Hormona de Crecimiento en Sangre. VI Jornadas Peruanas de Endocrinología. Cajamarca. Abril - Mayo, 1975.*
13. LLERENA C., ARRASCUE F. *Jornadas Peruanas de Endocrinología V. Cuzco, 1973. Abst. N°15*

14. GONZALES F., COYOTUPA J. *Relación entre Serotonina y Hormona de Crecimiento en Condiciones Basales en Nativos en Nivel del Mar y Altura. IRCS. Med. Sci. (1981) 9:263.*
15. GONZALES F., GUERRA-GARCIA R. *Niveles Basales de GH en Varones Nativos-Residentes de la Altura (4340) y del Nivel del Mar (150m). IIA-UPCH. Lima 1992.*
16. ROBERT L., ROSEN FIEL D, *Endocrinology And Metabolism Clinics Of N.A.: Growth and Growth Disorders. September 1996.*
17. FELSING E. BRASEL J. *Effect Of Low And High Intensity Exercise On Circulating Growth Hormone In MEN. J. Clin Endocrinol Metabol. (1992) : 75(1):157-62.*
18. WILLIAMS. *TextBook Of Endocrinology, 8th. Edition, Ed. Saunders, 1992.*
19. TILLMAHN, V. BUCKLER J, KIBIRIGE M. *Biochemical. Test In The Diagnosis Of Childhood Growth Hormone Deficient J. Clin Endo Metab. (1997) 82(2) : 531-535*
20. HARVEY J, GUYDA D. *Growth. Hormone Therapy por Non-growth hormone Deficient Children with short stature. Current opinión in Endocrinology And Diabetes (1998) 5: 27-32.*

21. THOMAS N, CHAU DHURU, R. MAULE S. Growth Hormone Response to Clonidine in Central and peripheral primary autonomic failure. *The Lancet* (1992) : 340: 263-266.
22. ARCE V, BARROS M, GONDAR, M. Regulación Adrenérgica de la Secreción de Hormona de Crecimiento. *Revista Endocrinología Española* (1994) : 22-28.
23. GRANT M., *Insuline Growth Factor - I, Current Opinion In Endocrinology and Diabetes* (1996) 3:335-345.
24. MONSON, J. Growth. Hormone and Cortisol Metabolism. *Clin Endocrinology* (1998) 49:281-282.
25. SMITH, R. VANDER PLOEG L., HOWARD A. Peptidomimetic Regulation of Growth Hormone Secretion. *Endocrine Reviews* (1997) 18(5) : 621 - 645.
26. MALARKEY W., HALL J., PEARL D. The Influence of Academic Stress and Season On 24 hour Concentrations Of Growth Hormone and PRL. *J. Clin Endo Metab.* (1991) 73(5) : 1089-1093
27. LESLIE J. De GROOT. *Endocrinology. Saunders Company USA. Third Edition. 1995.*